

Asma

ASMA E TABAGISMO — Algumas Considerações

A poluição pela fumaça do cigarro aumenta a frequência e gravidade de episódios de asma tanto em crianças como em adultos. A fumaça do cigarro contém milhares de substâncias que interferem na função celular e exacerbam a hiper-responsividade brônquica. A maioria dos estudos que investiga a inflamação na asma está centrada em não fumantes, no entanto, acredita-se que a fumaça de cigarro possa modificar a inflamação brônquica associada à doença.^{1,2} Evidências epidemiológicas² demonstram que o tabagismo acelera o declínio da função pulmonar em pacientes com asma, embora os mecanismos de como isto ocorra não sejam ainda bem conhecidos.



Na atualidade acredita-se que a exposição à fumaça do tabaco possa prejudicar a saúde das pessoas até após duas gerações através do “efeito transgeracional” ou “intergeracional”. Isto pôde ser constatado após estudo de Liu et al.³ analisando 1689 pares de pais e filhos, quando constataram que as crianças são muito mais propensas a desenvolver asma (59%) se os pais foram expostos ao fumo passivo na infância, quando comparados a crianças cujos pais não tiveram exposição.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam 1,3 bilhão de fumantes no mundo, sendo que 80% em países em baixa e média renda. Em países desenvolvidos um em cada quatro adultos fuma cigarros. O tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas por ano. Mais de 7 milhões pelo uso direto e 1,2 milhão pela exposição de não fumantes ao fumo passivo. A prevalência no sexo masculino nos EUA e no Reino Unido é de 26 e 27% respectivamente, sendo de 21 e 25% para o sexo feminino.⁴⁻⁶

No Brasil existem poucas informações estatísticas quanto à relação entre a asma e o tabagismo. Nos EUA e no Reino Unido o tabagismo entre os pacientes com asma oscila entre 17–35%.⁷⁻¹³ Acredita-se que nos países em desenvolvimento pelo menos 50% dos asmáticos fumam.

Existem diferentes fenótipos relacionados ao início do tabagismo. Raheison et al.¹⁴ observaram que a asma que se iniciou antes do início do tabagismo estava associada à atopia, enquanto aquela que se iniciava quando o indivíduo já se tornara um fumante estava associada a valores mais baixos do volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁).

Tanto a morbidade como a mortalidade estão aumentadas em pacientes com asma e que fumam quando comparadas com os não fumantes. Pacientes fumantes com asma apresentam mais sintomas^{11,12} e utilizam mais medicação de resgate.¹⁵

O ato de fumar por si só pode determinar broncoconstrição aguda, embora a fumaça de cigarro não atue como um irritante agudo em todos os pacientes,¹⁶ somente nos suscetíveis.

Atendimentos em serviços de emergência em decorrência de exacerbação da asma ocorrem com maior frequência em grandes fumantes e após dias de maior poluição ambiental com altos níveis de ozônio.¹⁷

O sinergismo entre fumar cigarros e a asma acelera o declínio da função pulmonar, maior do que cada item isoladamente. O *Copenhagen City Heart Study* analisou longitudinalmente a medida do VEF₁ por um período de 15 anos e encontrou que a média da queda do VEF₁ era maior em pacientes com asma que fumavam do que em não fumantes.² A média anual de declínio do VEF₁ em pacientes masculinos com asma, com idades 40–59 anos, era de 33 ml em não fumantes e 58 ml em fumantes (n = 150; p < 0,001).² A presença de hipersecreção crônica de muco e tabagismo estava associada a maior declínio do VEF₁.²

Apostol et al. avaliaram 4.000 adultos entre 18–30 anos por um período de 10 anos através de espirometria seriada. Encontraram queda do VEF₁ de 8,5% naqueles sem asma que nunca fumaram (n = 2.393), 10,1% em não fumantes com asma (n = 437) e 11,1% em fumantes sem asma (n = 514). A combinação de asma e tabagismo > 15 cigarros.dia⁻¹ (n = 101) apresentava sinergismo, resultando em queda do VEF₁ de 17,8% nos 10 anos analisados.¹³

As alterações nas vias aéreas decorrentes da fumaça de cigarro ocorrem por toxicidade direta ao epitélio brônquico, ação oxidativa, aumento da permeabilidade epitelial e recrutamento de células inflamatórias.¹⁸ Os pacientes com asma apresentam maior número de células calciformes do que os fumantes sem asma assim como aumento do número de mastócitos no epitélio das vias aéreas em comparação com asmáticos não fumantes, o que pode contribuir para aumentar os sintomas naqueles que fumam.¹⁹

Na asma leve, a contagem de eosinófilos no escarro induzido está reduzida no fumante quando comparada ao não fumante, sem que haja uma explicação definitiva.²⁰ Especula-se que esta redução seja decorrente do óxido nítrico exógeno na fumaça do cigarro que aumentaria a apoptose de eosinófilos ativados.^{21,22} No sangue periférico a contagem de eosinófilos também é baixa em fumantes com asma quando comparada com pacientes que nunca fumaram.²³

Chalmers et al. evidenciaram em associação à inflamação eosinofílica observada em pacientes com asma um aumento na contagem de neutrófilos no escarro induzido de pacientes com asma e que fumam.²⁴ Neutrofilia no escarro induzido é encontrada tanto em fumantes com asma como em não asmáticos, entretanto, o número absoluto de neutrófilos é maior nos pacientes com asma.²⁴

Os níveis de CXCL8/IL-8 no escarro induzido estão aumentados em pacientes com asma que fumam. Existe correlação positiva entre as concentrações de CXCL8 com a contagem de neutrófilos no escarro com a história tabágica em maços/anos. Sabe-se que o estresse oxidativo ativa o NF-κB (*nuclear factor* κB), que regula uma série de genes inflamatórios, incluindo o gene da CXCL8. Por outro lado, o tabagismo que é um estresse oxidativo está aumentado em pacientes com asma quando comparado com indivíduos controle não fumantes.²⁵ O GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) também é regulado pelo NF-κB e pode ser liberado pelas células do epitélio brônquico, perpetuando a inflamação neutrofílica, estando aumentado também no escarro de pacientes com asma grave que fumam, quando comparado àqueles que não fumam.²⁶ Os asmáticos que fumam têm maior propensão a desenvolver maior produção pela mucosa brônquica de IL-17A amplificando a inflamação neutrofílica.²⁷

O remodelamento brônquico é mais intenso nos asmáticos que fumam. A rede longitudinal de fibras elásticas das vias aéreas, obtidas de pacientes com asma que morreram por outras causas, está aumentada em fumantes quando comparada a não fumantes.²⁸ Um aumento na área de fibras elásticas da submucosa seria capaz de alterar as propriedades mecânicas da parede brônquica.

O uso de tomografia computadorizada com cortes finos de alta resolução para a análise estrutural anatômica pulmonar revela a presença de enfisema em grandes fumantes com asma associada.²⁹

Embora não haja consenso,³⁰ vários estudos têm apontado uma ação limitada dos corticoides por inalação em pacientes com asma e que fumam.³¹⁻³⁴ Também a atuação do corticoide no tratamento oral de curta duração está alterada na asma crônica em fumantes.³⁴ Estes dados sugerem que os fumantes com asma possam ser resistentes aos efeitos benéficos do tratamento anti-inflamatório com corticoides. Existem fatores relacionados que podem influenciar nesta resposta e que necessitam de melhor avaliação tais como: início da doença e estágio de gravidade, duração e doses do tratamento com corticoide por inalação, história tabágica do paciente, intensidade tabágica em maços/anos etc.

Vários mecanismos já descritos tentam explicar a resistência aos corticoides em fumantes com asma:

Farmacocinética dos corticoides – O aumento da permeabilidade da mucosa das vias aéreas em fumantes determina o aumento do *clearance* dos corticoides. Por outro lado, o aumento crônico das secreções brônquicas em asmáticos recobrando as mucosas,² pode dificultar a absorção do corticoide tóxico;

Interações entre corticoide e receptor β_2 -adrenérgico (β_2AR) – O fumo determina a *downregulation* da função do β_2AR . O tabagismo reduz a densidade de β_2AR nos linfócitos, reduz a ligação dos corticoides aos receptores β_2 -adrenérgicos e impede a formação de AMPc;³⁴

Fenótipos de células inflamatórias – A fumaça do cigarro altera o número e a função de células inflamatórias na mucosa brônquica. A reduzida quantidade de eosinófilos no escarro induzido de pacientes com asma e que fumam decorre da maior apoptose de eosinófilos ativados, pela ação do NO contido na fumaça do cigarro, o que pode explicar a resposta limitada dos corticoides nestes pacientes.^{35,36} Já a análise de cortes de vias aéreas mais periféricas evidencia um aumento do número de eosinófilos infiltrando a submucosa, quando comparado a não fumantes.³⁶ Ocorre, entretanto, o aumento do número de neutrófilos, que são células habitualmente pouco responsivas ao tratamento com corticoides. Os fumantes com função pulmonar preservada têm aumento do número de linfócitos T CD8+ no lavado broncoalveolar, que se correlaciona positivamente com o número de maços/anos fumados;³⁷

Níveis de mediadores e citocinas – A exposição à fumaça de cigarro *in vitro* e *in vivo* aumenta a produção de IL-4, CXCL-8, TNF- α e reduz a produção de IL-10.³⁸⁻⁴⁰ A combinação de IL-2 e IL-4, quando adicionada aos linfócitos T *in vitro*, determina fraca resposta aos corticoides.⁴¹ O NO está presente em alta concentração na fumaça do cigarro e, *in vitro*, reduz a afinidade de ligação GR-ligante.⁴² Fumantes com asma apresentam aumento do estresse nitrosativo que limita as ações dos corticoides;

Receptor de glicocorticoide (GR) – No fumante ocorre redução da expressão do GR- α com o aumento da expressão do GR- β . O GR- β apresenta localização predominantemente nuclear e sua maior expressão limita a resposta aos corticoides, estando relacionado diretamente à resistência à droga;⁴³

Ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios – Existem múltiplos constituintes na fumaça do cigarro, como o lipossacarídeo bacteriano, que podem ativar os fatores de transcrição como: NF- κ B, AP-1 (*activator protein-1*), STAT (*signal transduction-activated factor*). Os fatores de transcrição pró-inflamatórios exercem sua atividade via acetilação da histona que permite a tradução de genes inflamatórios, como, por exemplo, o GM-CSF que intensifica o recrutamento de células inflamatórias. NF- κ B e corticoides têm um antagonismo recíproco. O NF- κ B tem sido associado à não responsividade dos corticoides na doença de Crohn⁴⁴ e é possível que exista um mecanismo similar em pacientes com asma que fumam;

Expressão da HDAC2 – Os mecanismos moleculares responsáveis pela redução da responsividade aos corticoides em asmáticos que fumam provavelmente se devem ao aumento do estresse oxidativo nas vias respiratórias, que reduz a atividade e a expressão da histona desacetilase-2 (HDAC2), que é necessária para os receptores de glicocorticoides ativados desativarem os genes inflamatórios.⁴⁵ O estresse oxidativo e a fumaça do cigarro levam à fosforilação, nitratação de tirosina e ubiquitinação da HDAC2, resultando em sua inativação e degradação.⁴⁶⁻⁴⁸ O efeito combinado da asma e da fumaça do cigarro nas HDACs resulta em uma marcante redução na expressão e atividade destas enzimas, comparável àquela vista em pacientes com DPOC cuja resposta aos corticoides é limitada.⁴⁹ A HDAC2 está reduzida nas vias respiratórias dos fumantes em comparação com os asmáticos não fumantes.⁵⁰

Cigarro eletrônico

"Não há fumo ou "vaping" seguros." Cada vez mais, as pessoas estão usando cigarros eletrônicos para tentar reduzir ou parar de fumar. Entretanto, são poucos os estudos clínicos randomizados sobre o uso de *e-cigarettes* para parar de fumar que foram publicados até o momento. O uso de cigarros eletrônicos está associado a taxas reduzidas de cessação do tabagismo entre os fumantes atuais e a um risco aumentado de recaída do tabagismo entre ex-fumantes. A OMS não endossa os cigarros eletrônicos como forma de apoio às pessoas a parar de fumar.⁵¹



Outra questão relacionada ao cigarro eletrônico é o *E-cigarette or Vaping product use-Associated*

Lung Injury (EVALI). Uma patologia que até janeiro de 2020 segundo o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) teve cerca de 2.558 internações com 60 casos fatais.⁵² Outro estudo de Osei AD et al.⁵³ analisando um banco de dados de 705.000 adultos relacionou o uso de cigarros eletrônicos à asma e à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O risco de asma foi 39% maior nos usuários atuais de cigarros eletrônicos do que nas pessoas que nunca fumaram.⁵⁴ E quanto mais pessoas fumavam regularmente o *e-cigarette*, maiores eram as chances de asma, concluiu o estudo. É uma "*tecnologia*" que *vicia e mata*". Avaliações através de metáanalises indicaram íntima correlação entre o uso de cigarros eletrônicos e a prevalência de asma.^{55,56}

Tabagismo no Brasil

O Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) é uma pesquisa telefônica realizada com maiores de 18 anos, nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, sobre diversos assuntos relacionados à saúde. Dados do estudo Vigitel de 2019⁵⁷ mostram que 9,8% da população entrevistada declaram que ainda são fumantes, sendo maior no sexo masculino (12,3%) do que no feminino (7,7%). O índice é 0,5% mais alto que o valor apurado no ano anterior. Ainda assim, a queda é de 38% em um período de 13 anos. Em 2006, 15,6% dos brasileiros declaravam-se fumantes. Em 1989 o percentual da população que fumava oscilava entre 33% a 39% da população e só no ano anterior os maços de cigarros passaram a conter o alerta sobre os malefícios do fumo.⁵⁸

Em todas as consultas é aconselhável recomendar aos pacientes com asma que ainda fumam ou vaporizam recorrer a programas de aconselhamento e cessação do tabagismo. São programas orientados por profissionais de saúde familiarizados com os estágios motivacionais para tal, o que previne recaídas e propicia maior aderência, favorecendo a mudança do comportamento.^{59,60} Por outro lado, pais e cuidadores de crianças com asma devem ser instruídos a não fumar e a não permitir o fumo no interior de veículos ou ambientes que seus filhos circulem

Anterior << Asma no Idoso

Home

Próximo >> Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

Referências

- 01.Curtin GM, Hanausek M, Walaszek Z, Mosberg AT, Slaga TJ. Short-term in vitro and in vivo analyses for assessing the tumor-promoting potentials of cigarette smoke condensates. *Toxicol Sci* 2004;81:14-25.
- 02.Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-years follow-up study of ventilation function in adults with asthma. *New Engl J Med* 1998;339:1194-200.
- 03.Liu J, Bowatte G, Pham J, Perret JL, Holloway JW, Lowe AJ, Burgess JA, Svanes C, Thomas P, Russell MA, Erbas B, Lodge CJ, Martino D, Mishra GD, Abramson MJ, Walters EH, Dharmage SC, Bui DS. Pre-pubertal smoke exposure of fathers and increased risk of offspring asthma: a possible transgenerational effect. *Eur Respir J* 2022 Sep 14:2200257. doi: 10.1183/13993003.00257-2022. Epub ahead of print. PMID: 36104290.
- 04.Centers for Disease Control and Prevention. State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;52:1277-80.
- 05.UK Government. Living in Britain: results from the 2002 General Household Survey, Office for National Statistics. www.statistics.gov.uk/lib2002. Date last updated: April 20 2004.
- 06.Tobacco. Key facts. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Acesso em 26 de agosto de 2020.
- 07.Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;36:257-64.
- 08.Siroux V, Pin I, Orszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to

asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000;15:470-77.

09.Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999;115:691-6.

10.Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003;123:1472-9.

11.Turner M, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.

12.Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 1999;54:296-300.

13.Apostol G, Jacobs D, Tsai A, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:166-72.

14.Raherison C, Baldi I, Tunon De Lara J, Taytard A, Annesi-Maesano I. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:84-92.

15.Gallefoss F, Bakke P. Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics? *Patient Educ Couns* 2003;49:91-7.

16.Higenbottam T, Feyerabend C, Clark T. Cigarette smoking in asthma. *Br J Dis Chest* 1980;74:279-84.

17.Cassino C, Ito K, Bader I, Ciotoli G, Thurston G, Reibman J. Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York City. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1773-9.

18.Rahman I, McNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:348-50.

19.Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, Postma DS, Timens W. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1170-1178.

20.Chalmers G, MacLeod K, Thomson L, Little S, McSharry C, Thomson N. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917-22.

21.Zhang X, Msc, Moilanen E, Lahti A, Hämäläinen M, Giembycz MA, Barnes PJ, Lindsay MA, Kankaanranta H. Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription 5. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:93-101.

22.Assreuy J, Cunha F, Liew F, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1993;108:833-37.

23.Sunyer J, Springer G, Jamieson B, Conover C, Detels R, Rinaldo C, Margolick J, Muñoz A. Effects of asthma on cell components in peripheral blood among smokers and non-smokers. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1500-55.

24.Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917-22.

25.Emma R, Bansal AT, Kolmert J, Wheelock CE, Dahlen SE, Loza MJ, De Meulder B, Lefaudeux D, Auffray C, Dahlen B, Bakke PS, Chanez P, Fowler SJ, Horvath I, Montuschi P, Krug N, Sanak M, Sandstrom T, Shaw DE, Fleming LJ, Djukanovic R, Howarth PH, Singer F, Sousa AR, Sterk PJ, Corfield J, Pandis I, Chung KF, Adcock IM, Lutter R, Fabbella L, Caruso M; U-BIOPRED Study Group. Enhanced oxidative stress in smoking and ex-smoking and ex-smoking severe asthma in the U-BIOPRED cohort. *PLoS One* 2018; 13:e0203874.

26.Takahashi K, Pavlidis S, Ng Kee Kwong F, Hoda U, Rossios C, Sun K, Loza M, Baribaud F, Chanez P, Fowler SJ, Horvath I, Montuschi P, Singer F, Musial J, Dahlen B, Dahlen SE, Krug N, Sandstrom T, Shaw DE, Lutter R, Bakke P, Fleming LJ, Howarth PH, Caruso M, Sousa AR, Corfield J, Auffray C, De Meulder B, Lefaudeux D, Djukanovic R, Sterk PJ, Guo Y, Adcock IM, Chung KF; on behalf of the U-BIOPRED study group. Sputum proteomics and airway cell transcripts of current

and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis. *Eur Respir J* 2018; 51:1702173.

27.Siew LQC, Wu SY, Ying S, et al. Cigarette smoking increases bronchial mucosal IL-17A expression in asthmatics, which acts in concert with environmental aeroallergens to engender neutrophilic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:740-750.

28.Carroll NG, Perry S, Karkhanis A, Harji S, Butt J, James AL, Green FH. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:244-8.

29.Lynch D, Newell J, Tschomper B, Cink T, Newman L, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993;188:829-33.

30.Convery R, Leitch D, Bromly C, Ward R, Bartlett G, Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females. *Eur Respir J* 2000;15:19-24.

31.Kerstjens H, Overbeek S, Schouten J, Brand P, Postma D. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV₁ during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993;6:868-76.

32.Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson C, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-29.

33.Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.

34.Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.

35.Laustiola K, Lassilia R, Kaprio J, Koskenvuo M. Decreased beta-adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Circulation* 1988;78:1234-40.

36.Lams B, Sousa A, Rees P, Lee TH. Immunopathology of the small-airway submucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1518-23.

37.Costabel U, Bross KJ, Reuter C, Rühle KH, Matthys H. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986;90:39-44.

38.Byron K, Varigos G, Wootton A. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1994;95:333-6.

39.Keatings V, Collins P, Scott D, Barnes P. Differences in interleukin-8 and tumour necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4.

40.Churg A, Dai J, Changshi X, Wright J. Tumour necrosis factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:849-54.

41.Kam J, Szeffler S, Surs W, Sher E, Leung D. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993;151:3460-6.

42.Galigniana MD, Piwien-Pilipuk G, Assreuy J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 1999;55:317-23.

43.Leung D, Bloom J. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:3-22.

44.Bantel H, Schmitz ML, Raible A, Gregor M, Schulze-Osthoff K. Critical role of NF- κ B and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness. *FASEB J* 2002;16:1832-4.

45. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:636-645.
46. Osoata GO, Yamamura S, Ito M, Vuppusetty C, Adcock IM, Barnes PJ, Ito K. Nitration of distinct tyrosine residues causes inactivation of histone deacetylase 2. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384:366-371.
47. Adenuga D, Yao H, March TH, Seagrave J, Rahman I. Histone deacetylase 2 is phosphorylated, ubiquitinated, and degrades by cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40:464-473.
48. Barnes PJ, Adcock IM, Mumby S, et al. Asthmatic patients. In: Belo Ravara S, Dagli E, Katsaounou P, et al, eds. Supporting Tobacco Cessation [ERS Monograph]. Sheffield, European Respiratory Society, 2021; pp. 136-153 {<https://doi.org/10.1183/231258X.10002620>}.
49. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung disease. *Eur Respir J* 2005;25:552-63.
50. Murahidy A, Ito M, Adcock IM. Reduction in histone deacetylase expression and activity in smoking asthmatics: A mechanism of steroid resistance. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: A889.
51. Farber HJ, Conrado Pacheco Gallego M, Galiatsatos P, Folan P, Lamphere T, Pakhale S. Harms of electronic cigarettes: What the healthcare provider needs to know. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18:567-572.
52. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P, Clark CR, Ghinai I, Holzbauer SM, Navarette KA, Danielson ML, Ellington S, Moritz ED, Petersen EE, Kiernan EA, Baldwin GT, Briss P, Jones CM, King BA, Krishnasamy V, Rose DA, Reagan-Steiner S; Lung Injury Response Mortality Working Group. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020;382:1589-98.
53. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Bhatnagar A, Biswal SS, Blaha MJ. Association between e-cigarette use and chronic obstructive pulmonary disease by smoking status: behavioral risk factor surveillance system 2016 and 2017. *American Journal Preventive Medicine* 2020;58:336-42.
54. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Dardari ZA, DeFilippis AP, Bhatnagar A, Blaha MJ. The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017. *BMC Pulm Med* 2019;19;180 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0950-3>
55. Chand BR, Hosseinzadeh H. Association between e-cigarette use and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2022; 59:1722-1731.
56. Xian S, Chen Y. E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. *Clin Respir J* 2021; 15:457-466.
57. Tabagismo entre brasileiros sobe 0,5% de acordo com última pesquisa Vigitel. INCA. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/noticias/tabagismo-entre-brasileiros-sobe-05-de-acordo-com-ultima-pesquisa-vigitel>>. Acesso em 28 de Abr. de 2020.
58. Silva CEL. Fumante é hoje um cidadão de segunda classe. **Folha de São Paulo**, São Paulo, ano 69, n. 10.646, 1º jul. 1989. Caderno Especial, p.1.
59. Miller WR, Rollnick S. O que motiva as pessoas à mudança? In: Miller WR, Rollnick S. Entrevista Motivacional . Porto Alegre: Artmed; 2001, p. 30-42.
60. Memória, CM. – Estágios Motivacionais para Cessar o Tabagismo. In: Luiz Fernando F. Pereira, Alberto José de Araujo, Carlos Alberto de Assis Viegas, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano. *Tabagismo Prevenção e Tratamento*. Rio de Janeiro; DiLivros;2021:194-198.